

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許出願公告番号

特公平7-78056

(24) (44) 公告日 平成7年(1995) 8月23日

(51) Int.Cl.*	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 307/46				
// B 0 1 J 27/12	X			
31/22	X			
C 0 7 B 61/00	3 0 0			

発明の数1(全 6 頁)

(21) 出願番号	特願昭62-229422
(22) 出願日	昭和62年(1987) 9月11日
(65) 公開番号	特開昭63-233980
(43) 公開日	昭和63年(1988) 9月29日
(31) 優先権主張番号	特願昭61-257637
(32) 優先日	昭61(1986) 10月28日
(33) 優先権主張国	日本 (J P)

(71) 出願人	999999999 住友化学工業株式会社 大阪府大阪市中央区北浜4丁目5番33号
(72) 発明者	近藤 倫正 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友化学工業株式会社内
(72) 発明者	南井 正好 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友化学工業株式会社内
(72) 発明者	甲斐 静一 大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友化学工業株式会社内
(74) 代理人	弁理士 諸石 光▲ひろ▼ (外1名)

審査官 星野 紹英

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-アシルフラン誘導体の製造方法

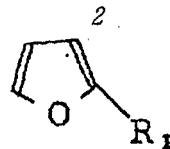
【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

RCOOH

(式中、RはC₁~C₁₀のアルキル基、C₃~C₆のアルケニル基、C₆~C₆のアルキニル基、C₆~C₆の環状アルキル基、フェニル基、C₁~C₆のアルキル基またはC₁~C₆のアルコキシル基またはハロゲン原子で置換された一置換または二置換のフェニル基、C₆~C₁₀のアラルキル基、C₁~C₆のアルコキシル基で置換されたC₁~C₆のアルキル基またはC₁~C₆のアルコキシカルボニル基で置換されたC₁~C₆のアルキル基を表わす。)

で示されるカルボン酸と、一般式



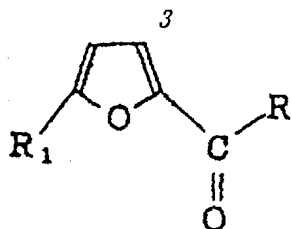
(式中、R₁は水素原子またはC₁~C₆のアルキル基を表わす)

で示されるフラン化合物を、一般式

(XYCHCO)₂O

(式中、XおよびYは水素原子、塩素原子または臭素原子を表わす。但し、XおよびYが同時に水素原子であることはない)

で示される酸無水物の存在下、溶媒中、三弗化ホウ素もしくは三弗化ホウ素コンプレックスを触媒として反応させることを特徴とする一般式



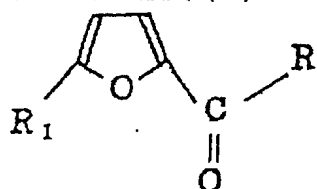
(式中、RおよびR₁は前記と同じ意味である)
で示される2-アシルフラン誘導体の製造法。

【請求項2】溶媒が芳香族炭化水素またはハロゲン化炭化水素である特許請求の範囲第1項に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

<産業上の利用分野>

本発明は、一般式 (I)



(I)

(2)

(式中、RはC₁~C₁₀のアルキル基、C₁~C₆のアルケニル基、C₁~C₆のアルキニル基、C₁~C₆の環状アルキル基、フェニル基、C₁~C₆のアルキル基またはC₁~C₆のアルコキシ基またはハロゲン原子で置換された一置換または二置換のフェニル基、C₁~C₁₀のアラルキル基、C₁~C₆のアルコキシ基で置換されたC₁~C₆のアルキル基またはC₁~C₆のアルコシカルボニル基で置換されたC₁~C₆のアルキル基を表わし、R₁は水素原子またはC₁~C₆のアルキル基を表わす)

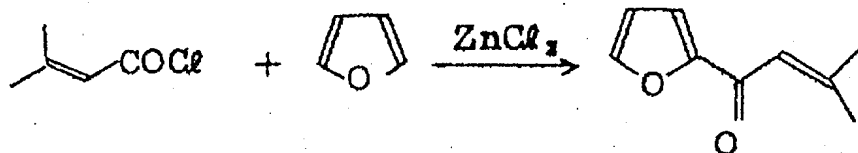
10 で示される2-アシルフラン誘導体の製造法に関する。

<従来の技術>

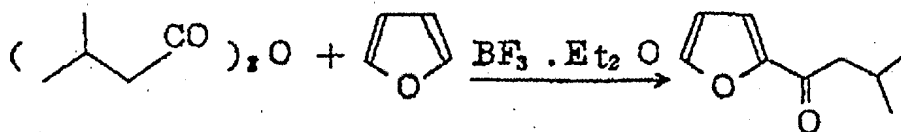
上記一般式 (I) で示される2-アシルフラン誘導体は、医、農薬中間体、とりわけプロスタグランジン中間体として極めて重要である。

従来より、このような2-アシルフラン誘導体の製造法として種々の方法が知られており、その代表的なものとして以下に示す方法が例示される。

(a) J.C.S., p2262 (1962)

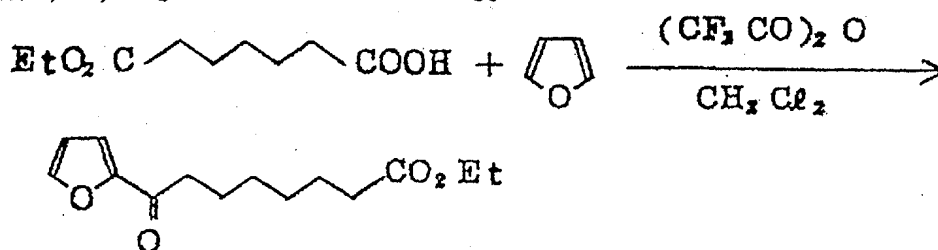


(b) J.C.S., p2723 (1963)



(c) 米国特許第4,254,043号

30



<発明が解決しようとする問題点>

しかしながら、上記 (a) および (b) の方法は収率が低く、また (c) の方法は反応に使用する試薬が非常に高価であって、工業的な製造法として必ずしも満足し得るものではなかった。

このようなことから本発明者らは、かかる問題点を解決し、安価に、しかも収率よく工業的有利に一般式 (I) で示される2-アシルフラン誘導体を製造すべく検討の結果、本発明に至った。

<問題点を解決するための手段>

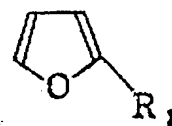
本発明は、一般式 (II)

RCOOH

(II)

(式中、Rは前記と同じ意味を有する)

40 で示されるカルボン酸と、一般式 (III)



(III)

(式中、Rは前記と同じ意味を有する) で示されるフラン化合物を、一般式 (IV)

(XYCHCO)₂O

(IV)

(式中、XおよびYは水素原子、塩素原子または臭素原子を表わす。但し、XおよびYが同時に水素原子である

50 ことはない)

で示される酸無水物の存在下、溶媒中、三弗化ホウ素もしくは三弗化ホウ素コンプレックスを触媒として反応させることを特徴とする前記一般式 (I) で示される 2-アシルフラン誘導体の製造法を提供するものである。本発明において使用される一般式 (II) で示されるカルボン酸として、具体的には次の化合物が例示される。

(i) 酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉酸、イソ吉草酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ラウリル酸、デカン酸、ステアリン酸等の $C_2 \sim C_{18}$ の脂肪酸カルボン酸。

(ii) アクリル酸、クロトン酸、トランス-2-ペンテン酸、4-ペンテン酸、トランス-2-ヘキセン酸、トランス-3-ヘキセン酸、シス-3-ヘキセン酸、トランス-2-メチル-2-ペンテン酸、4-ペンテン酸等の $C_3 \sim C_6$ の脂肪酸不飽和カルボン酸。

(iii) シクロペンタンカルボン酸、シクロヘキサンカルボン酸等の $C_5 \sim C_6$ の環状脂肪酸飽和カルボン酸。

(iv) 安息香酸、4-メチル安息香酸、2,4-ジメチル安息香酸、4-メトキシ安息香酸、4-プロモ安息香酸等の無置換または $C_1 \sim C_4$ のアルキル基、あるいは $C_1 \sim C_4$ のアルコキシ基あるいはハロゲンで置換された一置換または二置換の芳香族カルボン酸。

(v) フェニル酢酸、3-フェニルプロピオン酸、2-メチル-2-フェニル酢酸等の $C_6 \sim C_{10}$ のアラルキルカルボン酸。

(vi) 3-メトキシプロピオン酸、5-エトキシペンタン酸、ブトキシペンタン酸、6-メトキシヘキサン酸、コハク酸モノエチル、グルタン酸モノメチル、スベリン酸モノメチル等の $C_4 \sim C_6$ のアルコキシ基または $C_1 \sim C_4$ のアルコキシカルボニル基で置換された $C_4 \sim C_6$ の脂肪酸カルボン酸。

また、一般式 (III) で示されるフラン化合物としては、フラン、2-メチルフラン、2-エチルフラン等があげられる。

また、一般式 (IV) で示される酸無水物としては無水クロロ酢酸、無水プロモ酢酸、無水ジクロロ酢酸等が挙げられる。

触媒としては三弗化ホウ素または三弗化ホウ素コンプレックスが使用されるが、好ましくは三弗化コンプレックスであり、具体例としては $BF_3 \cdot (C_2H_5)_2O$, $BF_3 \cdot 2CH_3OH$, $BF_3 \cdot CH_3COOH$ などが挙げられる。

本発明の方法において、一般式 (III) で示されるフラン化合物の使用量は、一般式 (II) で示されるカルボン酸に対して 1 当量以上必要であり、好ましくは 1.2~1.5 当量である。

一般式 (IV) で示される酸無水物の使用量は、一般式

(II) で示されるカルボン酸に対して 1 当量以上必要であり、好ましくは 1.1~1.3 当量である。

また、触媒としての三弗化ホウ素または三弗化ホウ素コンプレックスの使用量は、一般式 (II) で示されるカル

ボン酸に対して通常 0.02~0.2 当量であるが、この使用量は何ら限定的なものではなく、それ以上に使用しても差し支えない。

本反応は溶媒中で行われ、その溶媒としてはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素、四塩化炭素、ジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラクロロエチレン、モノクロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素等が好ましく使用され、これらは単独であっても 2 種以上の混合物として使用してもよい。かかる溶媒の使用量については特に制限されない。

反応温度は $-5 \sim 150^\circ C$ の範囲であるが、好ましくは $15 \sim 75^\circ C$ の範囲である。

反応時間はそれぞれの反応条件によって適宜変わり、何ら限定的でないが、通常 0.5~20 時間である。

このような反応によって得られた反応混合物は、通常の後処理の後、必要に応じて蒸留、カラムクロマトグラフィー等の方法によって精製することにより、目的とする一般式 (I) で示される 2-アシルフラン誘導体を高収率で得ることができる。

20 <発明の効果>

かくして、本発明の方法によれば、一般式 (II) で示されるカルボン酸および一般式 (III) で示されるフラン化合物から目的とする一般式 (I) で示される 2-アシルフラン誘導体を工業的に製造することができ、特に本発明において反応助剤として使用される酸無水物や三弗化ホウ素または三弗化ホウ素コンプレックス等の試薬は工業的規模において安価に入手可能であるところから、本発明の工業的利用価値を一層有利なものとする。

<実施例>

30 以下、実施例により本発明を説明する。

実施例 1

9.41g (0.05 モル) のスベリン酸モノメチルエステルおよび 9.83g (0.0575 モル) の無水モノクロロ酢酸を 50ml のトルエンに溶解し、これに 4.43g (0.065 モル) のフランおよび 0.71g の三弗化ホウ素ジエチルエーテルコンプレックスを加えたのち、 $50^\circ C$ で 6 時間攪拌する。反応終了後反応液を冷却し、水、5%炭酸ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥する。乾燥した有機層を減圧下に濃縮後、濃縮残渣をシリカゲルを充填したカラムクロマトグラフィーにより精製して 11g の 2-(7-メトキシカルボニル-1-オキソヘプチル)-フランを得た。収率 92.3%

b.p. $135 \sim 137^\circ C / 0.35 \text{ mmHg}$

実施例 2

6.51g (0.05 モル) のヘプタン酸および 10.26g (0.06 モル) の無水モノクロロ酢酸を 50ml のトルエンに溶解し、これに 4.43g (0.065 モル) のフランおよび 0.71g の三弗化ホウ素ジエチルエーテルコンプレックスを加えたのち、 $50^\circ C$ で 5.5 時間攪拌する。反応終了後反応液を冷却し、5%炭酸ナトリウム水溶液、水で順次洗浄する。有

7

8

機層を減圧下に濃縮後、濃縮残渣をシリカゲルを充填したカラムクロマトグラフィーにより精製して8.2gの2-ヘプタノイルフランを得た。収率91%

▲ n_D^{20} ▼1.4824

実施例3~12

ヘプタン酸に代えて表-1に示すカルボン酸(0.05モ

表

1

実施例	原料カルボン酸		反応条件		生成2-アシルフラン誘導体			
	化合物名	使用量	温度	時間	収量	収率	化合物名	物性
		(g)	(°C)	(hrs)	(g)	(%)		
3	3-メチルブタン酸	5.11	50	5	6.74	88.6	2-イソバレルイルフラン	$n_D^{20} \cdot 8$ 1.4803
4	n-ペンタン酸	5.11	50	5	6.76	88.8	2-バレルイルフラン	n_D^{20} 1.4865
5	2-メチルプロピオン酸	4.41	40	8	5.6	81.1	2-イソブチリルフラン	n_D^{20} 1.4870
6	プロピオン酸	3.7	60	3	3.29	53	2-プロピオニルフラン	n_D^{20} 1.4942
7	モノエチルコハク酸	8.21	50	6	7.86	80.1	2-(3-メトキシカルボニル-1-オキソプロピル)フラン	m.p 51.6°C
8	安息香酸	6.11	50	8.5	4.13	48	2-ベンゾイルフラン	n_D^{20} 1.5799
9	モノメチルグルタル酸	7.31	50	6	8.07	82.3	2-(4-メトキシカルボニル-1-オキソブチル)フラン	m.p 42.8°C
10	シクロヘキサンカルボン酸	6.41	50	6	7.75	87	シクロヘキシルフリルケトン	m.p 41°C
11	n-酪酸	4.41	50	6	4.07	58.9	2-ブチリルフラン	$n_D^{20} \cdot 8$ 1.4598
12	3-フェニルプロピオン酸	7.51	50	6	9.06	90.5	2-(1-オキソ-3-フェニルプロピル)フラン	$n_D^{20} \cdot 2$ 1.5636

実施例13

3.7g (0.05モル)のプロピオン酸および10.26g (0.06モル)の無水モノクロロ酢酸を50mlのトルエンに溶解し、これに5.36g (0.065モル)の2-メチルフランおよび0.71gの三弗化ホウ素ジエチルエーテルコンプレックスを加えたのち、50°Cで7時間攪拌する。反応終了後反応液を冷却し、5%炭酸ナトリウム水溶液、水で順次洗浄する。有機層を減圧下に濃縮後、濃縮残渣をシリカゲルを充填したカラムクロマトグラフィーにより精製して2.96gの2-プロピオニル-5-メチルフランを得た。収率42.8%

▲ n_D^{20} ▼1.5078

実施例14

6.51g (0.05モル)のヘプタン酸および10.26g (0.06モル)の無水モノクロロ酢酸を50mlのトルエンに溶解し、これに5.36g (0.065モル)の2-メチルフランおよび0.71gの三弗化ホウ素ジエチルエーテルコンプレックスを加えたのち、50°Cで5.5時間攪拌する。反応終了後反応液を冷却し、5%炭酸ナトリウム水溶液、水で順次洗浄する。有機層を減圧下に濃縮後、濃縮残渣をシリカゲルを充填したカラムクロマトグラフィーにより精製して6.27gの2-ヘプタノイル-5-メチルフランを得た。

収率69.6%

▲ n_D^{20} ▼1.4900

実施例15

6.51g (0.05モル)のヘプタン酸、4.43g (0.065モル)のフランおよび14.39g (0.06モル)の無水ジクロロ酢酸を50mlのトルエンに溶解する。これに0.71gの三弗化ホウ素ジエチルエーテルコンプレックスを加え、50°Cで3時間攪拌する。反応終了後反応液を冷却し、5%炭酸ナトリウム水溶液、水で順次洗浄する。有機層を減圧下に濃縮後、濃縮残渣をシリカゲルを充填したカラムクロマトグラフィーにより精製して8.95gの2-ヘプタノイルフランを得た。

収率99.3%

▲ n_D^{20} ▼1.4823

実施例16

7.31g (0.05モル)のモノメチルグルタル酸、4.43g (0.065モル)のフランおよび14.39g (0.06モル)の無水ジクロロ酢酸を50mlのトルエンに溶解する。これに0.71gの三弗化ホウ素ジエチルエーテルコンプレックスを加え、50°Cで3時間攪拌する。反応終了後反応液を冷却し、5%炭酸ナトリウム水溶液、水で順次洗浄する。有機層を減圧下に濃縮後、濃縮残渣をシリカゲルを充填し

たカラムクロマトグラフィーにより精製して9.54gの2-
-(4-メトキシカルボニルブチル) フランを得た。
収率94.5%

m.p42.5°C

実施例17

4.41g (0.05モル) のイソ酪酸、5.36g (0.065モル) の
2-メチルフランおよび14.39g (0.06モル) の無水ジク
ロロ酢酸を50mlのトルエンに溶解する。これに0.71gの
三弗化ホウ素ジエチルエーテルコンプレックスを加え、
50°Cで3時間攪拌する。反応終了後反応液を冷却し、5
%炭酸ナトリウム水溶液、水で順次洗浄する。有機層を
減圧下に濃縮後、濃縮残渣をシリカゲルを充填したカ
ラムクロマトグラフィーにより精製して6.74gの2-イソ
ブチル-5-メチルフランを得た。

収率88.6%

▲n_D²⁰:▼1.4939

実施例18

7.31g (0.05モル) の6-メトキシヘキサン酸、4.43g
(0.065モル) のフランおよび14.39g (0.06モル) の無
水ジクロロ酢酸を50mlのトルエンに溶解する。これに0.
71gの三弗化ホウ素ジエチルエーテルコンプレックスを
加え、50°Cで3時間攪拌する。反応終了後反応液を冷却
し、5%炭酸ナトリウム水溶液、水で順次洗浄する。有
機層を減圧下に濃縮後、濃縮残渣をシリカゲルを充填し
たカラムクロマトグラフィーにより精製して8.83gの2-
(6-メトキシヘキサノイル) フランを得た。

収率90%

▲n_D²⁰:▼1.5132

表

2

実施 例	原料カルボン酸		生成2-アシルフラン誘導体			
	化合物名	使用量	収量	収率	化合物名	物性
		(g)	(g)	(%)		
21	4-ベンチン酸	4.9	6.5	88	2-(4-ベンチノイル)フラン	n _D ²⁵ 1.4356
22	トランス-3-ヘキセン酸	5.7	6.57	80	2-(トランス-3-ヘキセノイル)フラン	n _D ²⁵ 1.4308
23	デカン酸	8.6	10.55	95	2-(デカノイル)フラン	n _D ²⁵ 1.4986
24	ステアリン酸	14.2	15.2	91.3	2-(オクタデカノイル)フラン	n _D ²⁵ 1.5146

比較例 1

クロトン酸クロライド5.23g (0.05モル) およびフラン
3.4g (0.05モル) の混合物に、1.2mlの三弗化ホウ素ジ
エチルエーテルコンプレックスを0°Cで滴下し、その後
1時間攪拌を続ける。

反応終了後、反応液に水50mlを加え、水層を30mlにエー
テルで抽出処理する。有機層を水、5%重曹水で洗浄
後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。有機層を減圧下
に濃縮後、濃縮残渣をシリカゲルを充填したカラムクロ
マトグラフィーにより精製して0.68gの2-クロトニル
フランを得た。収率10%

実施例19

4.31g (0.05モル) のクロトン酸、4.43g (0.065モル)
のフランおよび10.26g (0.06モル) の無水モノクロロ酢
酸を50mlのトルエンに溶解する。これに0.71gの三弗
化ホウ素ジエチルエーテルコンプレックスを加え、50°C
で6.5時間攪拌する。反応終了後反応液を冷却し、水、
5%炭酸ナトリウム水溶液、水で順次洗浄する。有機層
を減圧下に濃縮後、濃縮残渣をシリカゲルを充填したカ
ラムクロマトグラフィーにより精製して2.8gの2-クロ
トニルフランを得た。収率41.1%

▲n_D²⁰:▼1.4283

実施例20

9.41g (0.05モル) のスベリン酸モノメチルエーテルお
よび9.83g (0.0575モル) の無水モノクロロ酢酸を50ml
のトルエンに溶解し、これに4.43g (0.065モル) のフラ
ンおよび1.0gの三弗化ホウ素酢酸コンプレックスを加
え、60°Cで3時間攪拌する。反応終了後反応液を冷却
し、5%炭酸ナトリウム水溶液、水で順次洗浄する。有
機層を減圧下に濃縮後、濃縮残渣をシリカゲルを充填し
たカラムクロマトグラフィーにより精製して10.1gの2-
(7-メトキシカルボニル-1-オキソヘプチル) フ
ランを得た。

収率85%

b.p135~137/0.35mmHg

実施例21~24

スベリン酸モノメチルエステルに代えて表-2に示すカ
ルボン酸 (0.05モル) を使用する以外は実施例20と同様
に反応、後処理し、表-2に示す結果を得た。

比較例 2

クロトン酸クロライドおよびフランに代えてプロピオン
酸クロライドおよび2-メチルフランをそれぞれ0.05モ
ル使用する以外は比較例1に準じて反応、後処理を行っ
て、2-プロピオニル-5-メチルフランを収率12.1%
で得た。

比較例 3

クロトン酸クロライドに代えてベンゾイルクロライドを
0.05モル使用する以外は比較例1に準じて反応、後処理
を行ったが、目的とした2-ベンゾイルフランは単離で
きず、その生成が確認できなかった。

フロントページの続き

(72)発明者 東井 隆行
大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 98
号 住友化学工業株式会社内

(72)発明者 植田 裕治
大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 98
号 住友化学工業株式会社内